

## pQCT を用いた骨粗鬆症における活性型ビタミン D<sub>3</sub> と ビタミン K<sub>2</sub> の効果判定

坂 田 仁

### はじめに

骨密度測定装置の開発<sup>1)</sup>にともない、骨粗鬆症の薬物療法による骨密度の改善について報告されるようになった。その後、骨密度測定装置は徐々に精度の高い機種の開発が進み現在では Dual energy X-ray absorptiometry (DXA) が骨粗鬆症の診断や治療効果判定における標準的な測定方法と位置づけられている。しかし、DXA 法では二次元に圧縮した骨の情報しか得られず、骨密度は面積密度 (g/cm<sup>2</sup>) としてしか表されない。これに対して、pQCT 法は単位体積あたりの密度の測定や皮質骨と海綿骨密度の分離測定が可能である<sup>2) 3)</sup>。この pQCT を用いて、骨粗鬆症における活性型ビタミン D<sub>3</sub> とビタミン K<sub>2</sub> の効果判定を行ったので報告する。

### 対象および方法

対象は当科における骨粗鬆症例のうち、1 年以上薬物治療を行い、服薬頻度は 8 割以上で、多数回の骨密度測定を行ったもの 122 例（全例女性）である。治療内容により、活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤のうち、アルファカルシドール 1 μg (D1 群) 例が 58 例で効果判定時の年齢が 57 ~ 88 歳（平均 75.4 歳）、投薬期間は 12 ~ 78 カ月（平均 47

カ月）である。カルシトリオール 0.5 μg (D2 群) 例が 50 例で効果判定年齢が 54 ~ 87 歳（平均 73.9 歳）、投与期間が 13 ~ 81 カ月（平均 49 カ月）である。ビタミン K<sub>2</sub> 製剤であるメナテトレノン (K 群) 例は 14 例で、効果判定年齢が 52 ~ 79 歳（平均 70.1 歳）、投与期間が 17 ~ 78 カ月（平均 51 カ月）である。

対照としての未治療例 (O 群) は、55 ~ 84 歳（平均 68.6 歳）、検査間隔が 12 ~ 44 カ月（平均 24 カ月）の女性 68 例を用いた（表 1）。

骨密度測定には、Norland-Stratec 社製 XCT-960<sup>4)</sup> を用い、原則として非利き手橈骨遠位端の前腕長 4% 近位部をスライス厚 2.5mm で全骨密度、海綿骨密度、断面積などを測定した。効果判定については 2 回目以降の測定値の中から測定部位のずれ 0 で断面積の最も近い値を採用した。

### 結 果

治療効果判定時の全骨密度は D1 群で 240.7 ± 42.4mg/cm<sup>3</sup>（平均 ± SD）、D2 群で 244.7 ± 41.1mg/cm<sup>3</sup>、K 群で 244.9 ± 41.8mg/cm<sup>3</sup>、O 群で 312.0 ± 50.1mg/cm<sup>3</sup> であった。同様に、海綿骨密度は D1 群で 88.8 ± 30.7mg/cm<sup>3</sup>、D2 群で 89.3 ± 31.2mg/cm<sup>3</sup>、K 群で 90.4 ± 32.4mg/cm<sup>3</sup>、O 群で 138.2 ± 35.6mg/cm<sup>3</sup> であった（表 1）。

骨密度による骨粗鬆症の判定では、YAM（若年成人平均値）の 70% 以下を骨粗鬆症と判定する。pQCT における全骨密度の YAM70% 値は 284mg/cm<sup>3</sup> である<sup>5)</sup>。治療群においては 240 ~ 245mg/cm<sup>3</sup> で YAM の約 60% であるが、未治療群では約 77% と高い。

全骨密度における年間変化率では、D1 群では -0.8 ± 1.3%（平均 ± SD）、D2 群では -0.3 ± 1.4%、K 群では -1.1 ± 1.1% と骨密度は増加していない。また、海綿骨密度における年間変化率も D1 群で -0.2 ± 2.7%（平均 ± SD）、D2 群で

Key Words : pQCT (末梢骨用定量的 CT),  
骨粗鬆症, 骨密度測定,  
薬物効果判定

Evaluation of the effect of vitamin D<sub>3</sub> and vitamin K<sub>2</sub> in primary osteoporosis using peripheral quantitative computed Tomography(pQCT).

Hitoshi Sakata

Dept. of Orthop. Surg., Nayoro Chuoseikeigeka Clinic  
名寄中央整形外科

−0.3 ± 1.9%, K 群で −0.5 ± 1.6% と増加していない。対照群 (O 群) では年間変化率は全骨で −1.4 ± 2.1%, 海綿骨では −0.9 ± 3.1% であった。以上から、治療群としては骨量増加効果は認められなかったが、骨量減少抑制効果は認められた。

症例毎については骨量増加を示す例が全骨密度において D1 群では 27.6%, D2 群では 46%, K 群では 21.4% に認められた。海綿骨密度においては D1 群で 46.6%, D2 群で 54%, K 群で 35.7%

であった。

治療群毎の全骨密度と海綿骨密度の年間減少率の相関を図 2 に示した。D1 群の全骨と海綿骨の年間変化率の相関を見ると  $r = 0.27$ , D2 群では  $r = 0.60$  であった。D2 群では全骨と海綿骨密度の年間変化率は D1 群よりも相関が強いことを示した。K 群については例数が少ないため検討しなかった。

表 1 効果判定時の症例の属性 (mean ± SD)

治療内容	症例数	年齢 (歳)	投与期間 (月)	全骨密度 *	海綿骨密度 *
アルファカルシドール	58	75.4 ± 7.1	47 ± 20	240.7 ± 42.4	88.8 ± 30.7
カルシトリオール	50	73.9 ± 7.5	49 ± 17	244.7 ± 41.1	89.3 ± 31.2
メナテトレノン	14	70.1 ± 7.5	51 ± 18	244.9 ± 41.8	90.4 ± 32.4
未治療	68	68.6 ± 7.0	24 ± 8	312.0 ± 50.1	138.2 ± 35.6

\*mg/cm<sup>3</sup>

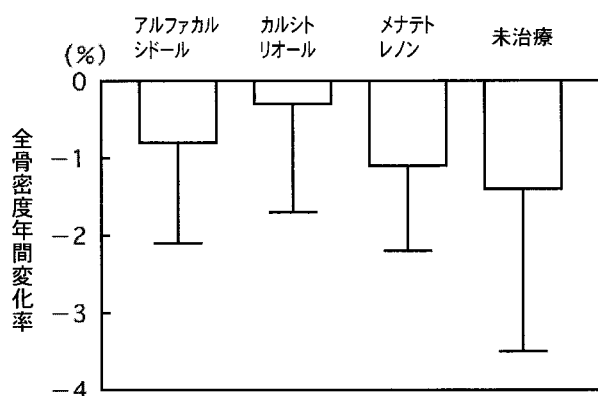


図1a 薬物療法の効果判定：全骨密度の年間変化率

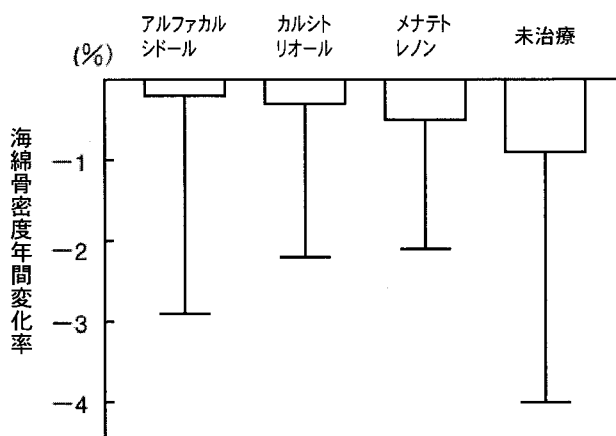


図1b 薬物療法の効果判定：海綿骨密度の年間変化率

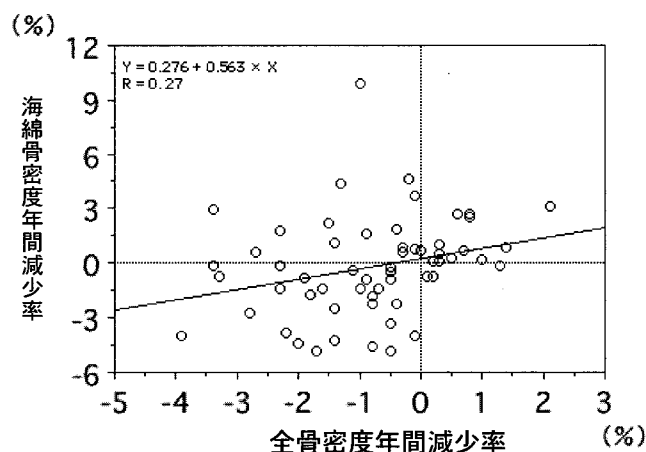


図2a アルファカルシドール群の全骨と海綿骨密度の年間減少率の相関

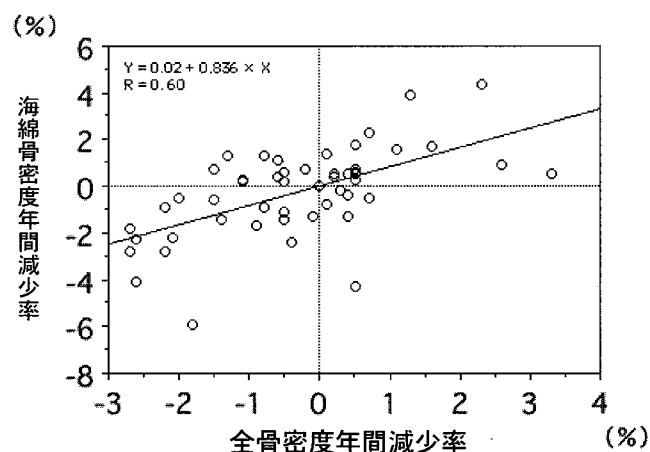


図2b カルシトリオール群の全骨と海綿骨密度の年間減少率の相関

## 考 察

Single photon absorptiometry (SPA) はそれまでの骨量評価に画期的進歩をもたらす契機となり、現在では Dual energy X-ray absorptiometry (DXA) が主流となってきた。臨床治験における多部位同時測定の結果では、脊椎骨骨密度と大腿骨大転子部の骨密度が治療薬に対する感度が高く、全身骨、橈骨では感度が低いと報告されている<sup>6) 7)</sup>。一方、pQCT の精度は DXA に優るとも考えられていたが、ソフトウェアのバージョンアップがさらに進みより精度が向上してきている。しかし、最新の機種で普及が少ないこともあり薬物療法の効果判定について有用性が述べられている報告は少ない<sup>8)</sup>。本研究をはじめ今後 pQCT の実用性が検討されていくものと思われる。

活性型ビタミン D<sub>3</sub> とビタミン K<sub>2</sub> は骨粗鬆症の治療としてよく用いられている薬剤である。DXA 法による効果判定では、白木<sup>9) 10)</sup> は腰椎骨密度において活性型ビタミン D<sub>3</sub> とビタミン K<sub>2</sub> はともに 2 年間にわたり維持していたが、併用による有用性は無いと報告している。長谷川<sup>11)</sup> は活性型ビタミン D<sub>3</sub> は 1～4 年までは骨量を維持できたと報告。西川<sup>12)</sup> は約 12 カ月の期間で活性型ビタミン D<sub>3</sub> の単独投与で減少、ビタミン K<sub>2</sub> 併用で増加したと報告。細井<sup>13)</sup> はビタミン K<sub>2</sub> 単独投与で 6 カ月では骨量は増加しないと報告した。

折茂<sup>14)</sup> は多機種による 48 週の長期成績で活性型ビタミン D<sub>3</sub> とビタミン K<sub>2</sub> には有意な差がないと報告している。福島<sup>15)</sup> は MD 法を用い、4～12 カ月の期間で活性型ビタミン D<sub>3</sub> ではプラセボと比較して骨密度を改善するまでの効果はなく、ビタミン K<sub>2</sub> で  $1.32 \pm 5.34\%$  の増加を認めたと報告している。

当科における横断的研究では、全骨密度の変化率は 45 歳頃をピークに減少し、その年間減少率は閉経後の 50～55 歳で 2.0%、55～60 歳で最大の 2.5% と大きく、60～65 歳で 1.1%、65～70 歳で 1.2% と安定している<sup>16)</sup>。対照群における全骨密度年間変化率の  $-1.4 \pm 2.1\%$  はほぼ妥当な値と考えられる。また、海綿骨の年間変化率は  $-0.9 \pm 3.1\%$  であった。治療群としては、全骨密度において、D1 群では  $-0.8 \pm 1.3\%$  (平均  $\pm$  SD)、D2 群では  $-0.3 \pm 1.4\%$  と未治療の対照群 (O 群) に比べて、骨密度の増加傾向は無いものの、明らかに減少抑制効果を有している。一方、K 群では  $-1.1 \pm 1.1\%$  と骨密度の減少抑制効果は D 群に比べ

て少ない。また、海綿骨密度における年間変化率も D1 群で  $-0.2 \pm 2.7\%$  (平均  $\pm$  SD)、D2 群で  $-0.3 \pm 1.9\%$ 、K 群で  $-0.5 \pm 1.6\%$  と D 群の中では効果が逆転してはいるが、D 群、K 群ともに対照より骨密度減少抑制効果が認められた。薬物療法による骨量増加までの効果は認められなかったが、明らかな骨量減少抑制効果は認められた。

前述の文献との比較で、pQCT による橈骨遠位端における薬物効果判定は DXA による判定と異ならず、その有用性を証明できたものと考ええる。また、薬物による骨量増加については、投与開始 2～3 年で効果が減少するとの報告があり、本研究の投与期間は比較的長期のものであるために、増加効果が認められなかった可能性があり、今後は経時的な薬効についても検討してゆく必要がある。

活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤投与例の個々の症例における全骨と海綿骨密度の年間減少率の相関を調べた。アルファカルシドール例では  $r = 0.27$ 、カルシトリオール例では  $r = 0.6$  と差が出た。これが薬効によるものかどうかは分からない。薬剤の感受性が皮質骨と海綿骨で異なることによるものなのか、今後も検討を続ける必要がある。

最後に、pQCT の精度の向上が徐々に進み、近年測定部位の誤差をほぼ解消できるようになってきた。今回の研究では症例群の骨密度変化率や症例毎の骨密度の増加している割合を調べたが、今後は個々の症例の薬物療法効果判定方法を確立して、適切な薬剤を選定できるように工夫を凝らす必要がある。そのための精度向上をさらに進め、経時的な多数回の検査で骨密度の変化をとらえることが必要と考えられる。

## ま と め

- 1) pQCT を用いて活性型ビタミン D<sub>3</sub> とビタミン K<sub>2</sub> について骨密度の年間変化率を算出して効果判定を行った。
- 2) 全骨密度の年間変化率は活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤のうち、アルファカルシドール例で  $-0.8 \pm 1.3\%$  (平均  $\pm$  SD)、カルシトリオール例で  $-0.3 \pm 1.4\%$ 、ビタミン K<sub>2</sub> 製剤であるメナテトレノン例で  $-1.1 \pm 1.1\%$  であった。未治療例の年間変化率  $-1.4 \pm 2.1\%$  に比べて活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤は骨量増加傾向は無いものの、骨量減少抑制効果が認められた。一方、ビタミン K<sub>2</sub> 製剤の骨量減少抑制効果は低かった。海綿骨の年間変化率にお

いては、活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤ならびにビタミン K<sub>2</sub> 製剤の骨量減少抑制効果が認められた。

3) pQCT による骨粗鬆症の薬効判定は有用性があり、今後も、投与期間、新薬などについても検討されるべきである。

## 文 献

- 1) 福永 仁夫, 曾根 照喜, 大塚 信昭ほか: 骨量測定は骨粗鬆症の診断に何をもちたしてきたか. THE BONE 15: 15-19, 2001
- 2) 曾根 照喜: 骨量測定の最近の進歩③ pQCT. THE BONE 15: 29-31, 2001
- 3) 坂田 仁: pQCT による橈骨遠位端における骨粗鬆症の病態について. 別冊整形外科 33: 47-51, 1998
- 4) 坂田 仁: 末梢骨用定量的 CT (pQCT) による骨粗鬆症検診について. 名寄市病誌 4: 7-10, 1996
- 5) 福永 仁夫, 曾根 照喜, 友光 達志: 骨塩定量機器の進歩. Osteoporosis Jpn 8: 163-165, 2000
- 6) 串田 一博: 臨床に役立つ骨量測定③治療決定・治療効果判定のための骨量測定とその考え方. THE BONE 15: 45-48, 2001
- 7) 白木 正孝: 薬効判定における骨量の測定. CLINICAL CALCIUM 11: 82-85, 2001
- 8) 桐山 健, 岡本 純明, 岡本 純忠ほか: 日常の骨粗鬆症診療における骨量測定の意義と役割—橈骨 pQCT の骨粗鬆症における有用性—. 日骨形態誌 9: 85-89, 1999
- 9) 白木 正孝: ビタミン K とビタミン D の骨折予防効果について. Osteoporosis Jpn 8: 66-69, 2000
- 10) Shiraki M, Kusida K, Yamazaki K et al.: Effect of 2 years' treatment of osteoporosis with 1  $\alpha$ -hydroxy vitamin D<sub>3</sub> on bone mineral density and incidence of fracture: A placebo-controlled, double-blind prospective study. Endocrine Journal 43: 211-220, 1996
- 11) 長谷川 徹, 山川 義寛, 藤村 正樹ほか: 当科における骨量減少者の長期成績. Osteoporosis Jpn 7: 172-174, 1999
- 12) 西川 梅雄, 小泉 龍一, 熊橋 伸之: 骨粗鬆症に対する薬物療法—ビタミン K<sub>2</sub> と活性型ビタミン D の併用療法—. Osteoporosis Jpn 8: 147-150, 2000
- 13) 細井 延行, 鹿田 知美, 足立 立子ほか: 閉経後骨粗鬆症に対するメナテトレノン (VK<sub>2</sub>) 投与による骨代謝マーカーの変動. Osteoporosis Jpn 9: 307-312, 2001
- 14) 折茂 肇, 藤田 拓男, 小野村敏信ほか: 骨粗鬆症に対する Ea-0167 (Menatetrenone) の臨床評価—アルファカルシドールを対照とした臨床第Ⅲ相多施設二重盲検比較試験. 臨床評価 20: 45-100, 1992
- 15) 福島 栄, 鎗木 盛雄, 大川 章裕: 原発性骨粗鬆症に対する骨塩量を指標にしたビタミン K<sub>2</sub> とビタミン D<sub>3</sub> の効果に関する検討. Osteoporosis Jpn 8: 151-156, 2000
- 16) 坂田 仁: pQCT による fast loser の検出. 名寄市病誌 8: 69-74, 2000